

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1973

N° 94

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

**REVUE GENERALE SUR LES HEMOCHROMATOSES
FEMININES. A propos de 6 cas observés au**

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL DE CAEN

par

M.^{me} Anne-Marie MONTEARD

née le 1^{er} Août 1946 à Niort -79-

Présentée et Soutenue Publiquement le : **13 FEV. 1973**

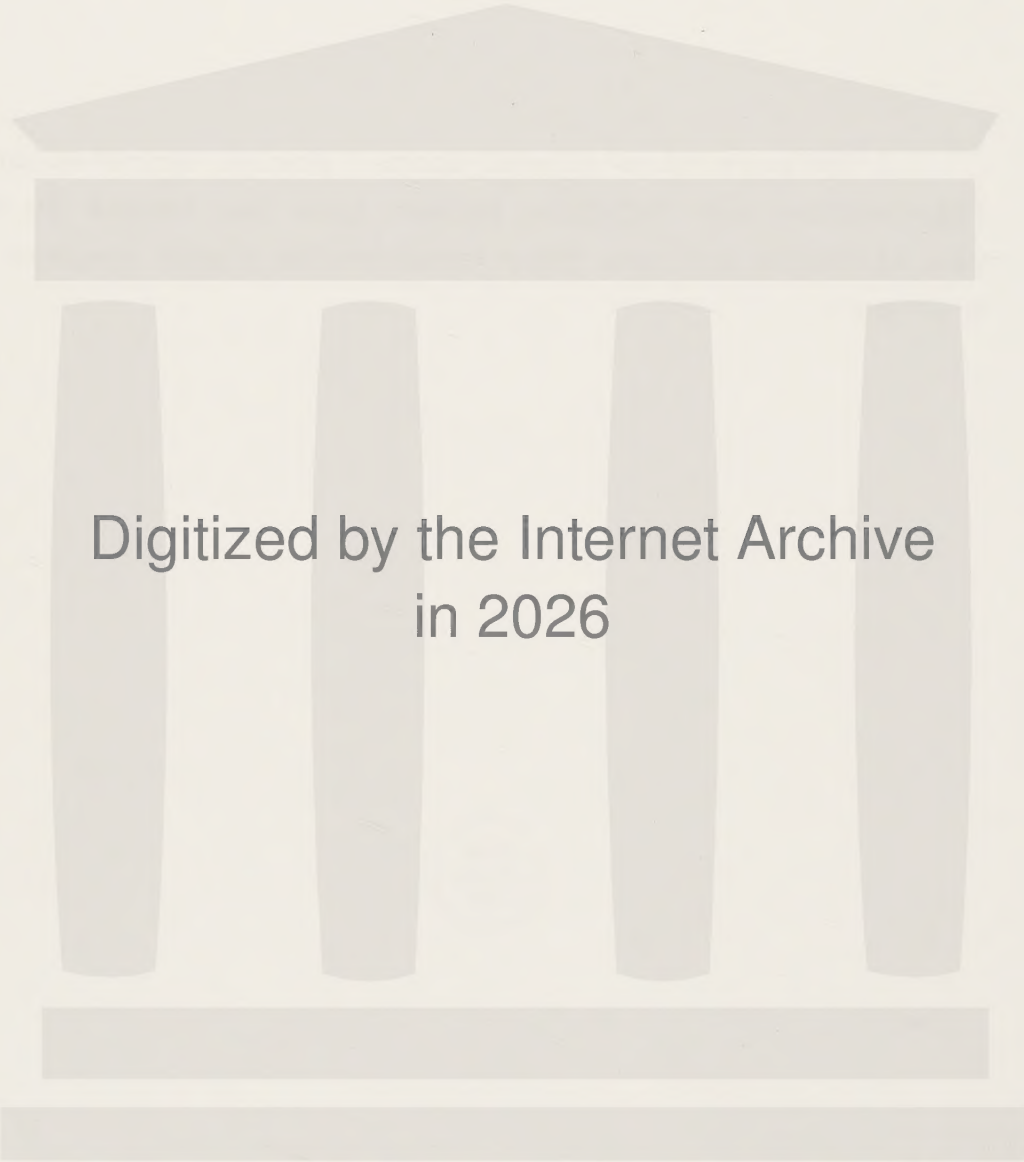
Président : M. le Professeur : **A. VALLA**

A. C. E. M. C. Editeur



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

L'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0003

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

PROFESSEURS

MM.	N...	Clinique obstétricale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Sémiologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	N...	Clinique médicale A
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BRION	Psychiatrie
	FABRE	Physiologie
	IZARD	Histologie et embryologie
	MOREL	Bactériologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	POILPRE	Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FERNANDEZ	Physique médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé)

A mon Mari,

mes Parents,

mes Beaux-Parents,

en remerciement de leur aide
constante.

Nous dédions cet ouvrage

A Monsieur le Professeur VALLA,

qui a bien voulu accepter la Présidence de cette thèse,

Avec l'expression de ma respectueuse reconnaissance,

A Monsieur ROUSSELOT,

Monsieur THOMAS,

Monsieur VENEZIA,

Maîtres de Conférences Agrégés,

qui ont bien voulu faire partie du jury.

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine de Caen, en remerciement de l'enseignement qu'ils nous ont dispensé tout au long de nos études.

L'hémochromatose est une maladie essentiellement masculine et les cas féminins sont beaucoup plus rares. Nous avons eu l'occasion d'en observer six cas recueillis ces dernières années dans le service des Docteurs LHIRONDEL et VALLA, et il nous a semblé intéressant de les grouper, de les comparer aux cas analogues publiés et de faire à leur propos une revue générale de l'hémochromatose féminine.

Après un rappel clinique, nosologique et physiopathologique de l'hémochromatose en général, nous étudierons successivement l'hémochromatose idiopathique féminine dont nous avons pu rassembler quatre observations, puis l'hémochromatose féminine secondaire en illustrant notre propos de deux cas d'hémochromatoses secondaires à des hémopathies.

~:~:~:~:~:~

P L A N

~ ~ ~ ~ ~

A - GENERALITES :

- I) Rappel clinique P.3
- II) Classification
 - a) Hémochromatose primitive P.7
 - 1- Problèmes de l'hérédité P.7
 - 2- Formes cliniques en fonction de l'âge P.8
 - 3- Discussion pathogénique P.8
 - b) Hémochromatoses secondaires P.10
- III) Traitement P.10

B - L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE (H.I.) FEMININE P.12

- I) La forme tardive P.12
- II) L'H.I. chez des femmes jeunes aménorrhéïques P.18
- III) L'H.I. chez des femmes réglées P.28
- IV) Conclusion P.31

C - LES HEMOCHROMATOSES SECONDAIRES (H.S.) FEMININES P. 33

- I) Les H.S. aux hépatopathies
 - a) H. alcooliques P.33
 - b) H. après anastomose porto-cave P.36
- II) Les H.S. d'origine hématologique
 - a) H. et anémies par insuffisance médullaire pure P.37
 - b) H. et anémies par insuffisance médullaire avec érythropoïèse inefficace P.40
 - c) H. et anémies hémolytiques P.45
 - d) Conclusion P.45
- III) Les H. carentielles P.46

D - CONCLUSION GENERALE P.47

G E N E R A L I T E S

~ ~ ~ ~ ~

On décrit classiquement sous le nom d'hémochromatose une triade clinique associant mélanodermie, cirrhose hypertrophique et diabète, liée à une double atteinte anatomique : surcharge en fer des tissus, sclérose plus ou moins importante des parenchymes, le foie étant toujours l'organe le plus atteint. Cette définition élimine donc les états d'hémosidérose où il n'existe pas de lésions tissulaires.

La fréquence de l'hémochromatose est difficile à préciser. Cependant, elle est loin d'être exceptionnelle. Il y a actuellement une centaine d'hémochromatosiques dans l'agglomération caennaise (120 000 habitants).

Plus importante encore est la notion, jusqu'ici généralement admise, de la prédilection remarquable de la maladie pour le sexe masculin (85 à 95 %).

I - RAPPEL CLINIQUE : =====

La mélanodermie est constante et précoce, longtemps méconnue en raison de son installation insidieuse et de son accentuation très progressive. Elle débute dans l'enfance ou l'adolescence, d'abord sur les régions découvertes, normalement pigmentées ou irritées. C'est une pigmentation homogène, bistre, brune ou bronzée avec parfois éclat métallique de la peau. Dans 16 à 20 % des cas, elle intéresse aussi les muqueuses et les phanères. Elle est très variable dans son intensité.

La cirrhose hypertrophique est présente dans plus de 99 % des cas d'après PASSA (2). Elle apparaît souvent chez

le jeune et sa latence la fait longtemps ignorer. L'hépatomégalie est importante; le foie est ferme ou dur, sa face antérieure lisse et régulière, le bord inférieur tranchant. Elle est en général isolée, les signes d'hypertension portale étant rares.

Le diabète apparaît en règle après la pigmentation et l'hépatomégalie et seulement dans 50 à 80 % des cas (2). Bien que tardif il est souvent révélateur. Son installation plus volontiers progressive est cependant parfois brutale. Toutes les formes sont possibles, mais il faut fréquemment recourir à l'insulinothérapie à fortes doses, ce qui ne met pas toujours le malade à l'abri d'accidents, étant donné le caractère instable de ce diabète. Il faut noter que sa survenue est un évènement fâcheux car elle marque souvent le début de la décompensation de la maladie.

D'autres signes cliniques sont souvent rencontrés, principalement syndrome endocrinien et manifestations cardio-vasculaires.

L'atteinte sexuelle tient la première place du syndrome endocrinien et est aussi fréquente que le diabète (5). Chez le jeune, elle entraîne un impubérisme. Le plus souvent, elle s'installe vers 40 ans. Très variable dans son intensité, elle peut se manifester par une simple dépilation avec atrophie des organes génitaux externes (50 % des cas) ou par une impuissance chez l'homme, une ménopause précoce chez la femme (25 % des cas). L'atteinte surrénale n'est patente que dans 25 % des cas. Une tendance à l'hypothyroïdie est assez rarement retrouvée.

L'atteinte cardiaque (9) se traduit généralement par une défaillance globale. Plus fréquente dans les formes complètes de la maladie, elle peut s'observer également en l'absence de tout signe endocrinien et même de pigmentation. Elle semble alors primitive et son évolutivité est grande. Il faut noter aussi une baisse constante de la tension artérielle.

Enfin, plus accessoires sont les manifestations ostéoarticulaires : ostéoporose, associée ou non à des arthropathies (10) révélées par des arthrites ou des crises pseudo-goutteuses intéressant plus spécialement les extrémités des membres.

Des douleurs abdominales accompagnées de troubles digestifs ont été signalées. On ignore leur origine.

Les examens complémentaires confirment le diagnostic. Les tests hépatiques sont habituellement normaux. La glycémie est élevée ou l'épreuve d'hyperglycémie provoquée révèle un diabète latent. Les I7 OH urinaires sont bas dans 50 % des cas pour GAY (8) et les I7 CS dans tous les cas (5-7). Le test de Thorn est positif dans 70 % des cas (4). Le test de stimulation aux gonadotrophines donne des résultats plus variables, il est positif dans les 3/4 des cas pour BRICAIRE (5), mais négatif chez 6 des 9 malades de DREYFUS (7).

Le dosage du fer sérique est très important. Il est généralement très élevé, supérieur à 200 μ /100 ml (normale 120 μ). Cependant ces résultats sont inconstants et l'on a rapporté des cas de sidérémie normale dans certains cas d'hémochromatose (1-48-49). Le coefficient de saturation de la sidérophiline est presque toujours supérieur à 70 %, atteignant parfois 100 % (normale 40 %). L'épreuve d'hypersidérurie provoquée par la desferrioxamine met en évidence l'existence de dépôts de fer facilement mobilisables; la sidérurie qui est normalement $\leq$ 0,5 mg/24 H. augmente de 10 à 15 mg, parfois beaucoup plus (80 mg), après injection intramusculaire de 1 g. de Desféral. Ce test permet de différencier l'hémochromatose des cirrhoses ordinaires, où l'augmentation de la sidérurie est nettement moins accusée.

L'électrocardiogramme est fréquemment altéré, même en l'absence de signes cliniques. Les anomalies les plus fréquentes sont un microvoltage avec aplatissement ou inversion de T.

La ponction biopsie hépatique est la pierre de touche du diagnostic, elle seule permet de l'affirmer. Le tissu hépatique est remanié par une cirrhose annulaire dont les bandes fibroscléreuses sont irrégulières. Celles-ci isolent des micronodules hépatocytaires de taille variable. La surcharge ferrique est intense, portant sur les bandes de fibrose, les cellules de Kupffer, mais prédominant sur les hépatocytes. La néogénèse biliaire est souvent importante dans les bandes fibroscléreuses. Il n'y a pas de stéatose.

Assez fréquemment pratiquée, la biopsie cutanée montre une très forte augmentation de la mélanine dans les couches profondes de l'épiderme. La sidérose, loin d'être constante, n'est jamais très abondante. Quand elle existe, l'hémossidérine infiltre les glandes sudoripares, les parois des vaisseaux du derme, les cellules conjonctives et endothéliales. Quelques biopsies gastriques ont montré une sidérose au niveau du pôle basal des cellules principales.

L'évolution de la maladie est longue, se faisant souvent sur plusieurs années. Les causes de décès sont variables : diabète et atteinte cardiaque en sont rarement responsables; la cirrhose ne donne lieu à une grande insuffisance hépatique ou à des hémorragies digestives par hypertension portale que dans peu de cas. Cependant, la dégénérescence maligne de la cirrhose semble relativement fréquente.

Les constatations d'autopsies (I6-50) sont intéressantes. Le pancréas est le siège d'une sclérose intense et d'une sidérose aussi importante que dans le foie. Il existe un profond remaniement de la structure testiculaire portant sur les différents types de cellules; les ovaires sont atrophiques; l'infiltration est discrète ou nulle au niveau des gonades. Par contre, la sidérose est présente 2 fois sur 3 dans les surrénales où elle atteint électivement la zone glomérulée; elle est constante au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse. Enfin, les fibres myocardiques et la thyroïde contiennent également des dépôts d'hémossidérine. Le tableau schématise ces constatations.

TABLEAU I

Organes	Fréquence de l'atteinte	Sidérose	Lésions histologiques
FOIE	100 %	++++	+ à +++
PEAU	50 %	0 ou +	0
ESTOMAC	80-100 %	+	0
PANCREAS	100 %	++++	+ à +++
COEUR	100 %	+ à +++	0 à +++
HYPOPHYSE	100 %	+++	0 à ++
TESTICULES	80 %	0 à +	+ à +++
SURRENALES	65 %	+ à ++	0 à ++
(glomérulée)			
THYROÏDE	60 %	++	0 à ++

II - CLASSIFICATION :

=====

Il est généralement admis deux sortes d'hémochromatoses : l'hémochromatose primitive ou idiopathique (H.I.), et les hémochromatoses secondaires (H.S.).

a) Les hémochromatoses primitives :

I) - L'origine héréditaire de l'hémochromatose idiopathique est probable. Plusieurs auteurs ont en effet noté une incidence familiale de la maladie (18, 22, 26, 30, 34, 38). D'autre part BOUREL (18) rapporte que quelques observations d'hémochromatose ont été publiées chez des jumeaux univitellins mais vivant dans des conditions ambiantes différentes.

Nous n'avons retrouvé que deux études chromosomiques dans la littérature. Dans le premier cas (25) des fractures chromosomiques furent constatées; dans le second (31), les lésions n'étaient pas spécifiques et sans relation avec la maladie. Il n'a pas été mis en évidence de linkage entre la "tare" hémochromatose et un autre caractère héréditaire (18).

Le mode de transmission est encore actuellement fort discuté (18). La théorie d'une hérédité autosomique de type intermédiaire est proposée par WILLIAMS-SCHEUER-SHERLOCK, cités par BOUREL (18), d'après les études de ponctions biopsies hépatiques pratiquées chez des parents proches de leurs malades. Ils notent aussi la prédominance des formes complètes de la maladie à l'intérieur des fratries alors que les générations précédentes et suivantes ne présentent que des manifestations discrètes. Selon cette hypothèse les sujets homozygotés présentent le tableau habituel, les hétérozygotes étant responsables des formes atténuées ou frustes. La théorie d'une hérédité autosomique dominante est soutenue par DEBRE, cité par BOUREL (18), et ses collaborateurs. Ils se sont attachés à l'étude de la sidérémie et de la saturation de la sidérophiline chez les descendants mâles de plus de 15 ans. La preuve de la maladie a ainsi pu être faite dans deux générations successives dans un nombre non négligeable de cas. Les sujets hétérozygotes font une hémochromatose typique; la transmission sous forme homozygote rendrait compte

des formes graves.

Il est par conséquent très important dans cette forme idiopathique de pratiquer des enquêtes familiales sérieuses avec dosage de la sidérémie et de la saturation de la sidérophiline et, en cas de résultats normaux, poursuite de l'investigation par test au Desféral et parfois même biopsie hépatique. En effet, ces examens permettent de détecter les formes précoces asymptomatiques de la maladie et de mettre en route un traitement préventif.

2) - Dans le cadre de l'hémochromatose primitive, il faut noter que la gravité de l'affection est différente selon l'âge auquel elle apparaît. La majorité, du fait de la longue tolérance de la maladie, est vue à l'âge mûr entre 40 et 60 ans; il s'agit d'une forme classique. Cependant, un second groupe concerne des sujets jeunes âgés de 20 à 30 ans. Ce dernier type doit être connu car il est responsable des formes les plus complètes et les plus graves avec troubles endocriniens et cardiaques au premier plan.

3) - La pathogénie de cette affection est encore mal connue.

Chez l'homme normal, le fer alimentaire (environ 12 mg/jour) est absorbé au niveau du duodéno-jéjunum après avoir été transformé en fer ferreux par le suc gastrique. Physiologiquement, l'absorption compense les pertes ($\ll$ 1 mg/jour chez l'homme; 1 à 2 mg chez la femme réglée) qui se font par les urines, la sueur, la desquamation cutanée et la chute des phanères, les selles (desquamation de l'épithélium intestinal, fuite insensible d'hématies dans la lumière). Elle est réglée par les besoins de l'organisme, c'est-à-dire avant tout par les besoins de l'érythropoïèse. Le fer est ensuite adsorbé par la sidérophiline qu'il ne sature qu'au 1/3 de sa capacité totale. L'essentiel du fer est alors distribué dans les globules rouges et la moelle érythroblastique d'une part, dans les réserves (essentiellement hépatiques) d'autre part.

Dans l'hémochromatose, l'élimination du fer est normale ou augmentée et les stocks sont très importants.

Deux problèmes se posent : la maladie semble liée à une augmentation des entrées, mais par quel phénomène ?; d'autre part, est-ce bien la surcharge ferrique viscérale et elle seule qui est responsable des désordres.

Des études de l'absorption alimentaire du fer à l'aide de ^{59}Fe ont été faites dans plusieurs familles d'hémochromatiques (II-27). Ces auteurs remarquent que les sujets à stocks ferriques normaux ont une absorption exagérée alors que les malades porteurs d'importantes réserves ont une absorption normale. Le fer ne serait donc pas absorbé à la même vitesse tout au long de l'évolution de la maladie, quantité absorbée et stocks variant en proportions inverses. Ce phénomène rend compte de la nouvelle augmentation de l'absorption au cours et même après arrêt du traitement déplétif (I2).

CATTAN D. et ses collaborateurs (I3, I4, I5) ont étudié la régulation de l'absorption martiale d'après les biopsies duodéno-jéjunales. Normalement le stock ferrique intestinal siège au sommet des villosités. Les cellules épithéliales en contiennent une quantité infime qui ne traduit que l'importance du flux martial transvillositaire. Par contre, les macrophages sous-épithéliaux péricapillaires du sommet du chorion en portent la majeure partie et ils se révèlent capables de déterminer l'avidité de la muqueuse pour le fer oral (I4). Dans des conditions normales, la limitation du passage du fer alimentaire de la paroi intestinale dans l'organisme pourrait bien provenir d'une utilisation préférentielle du stock macrophagique, stock dont une partie provient de l'intérieur (destruction des hématies) et qui évolue parallèlement aux réserves de l'ensemble du système réticulo-endothélial. En cas de surcharge, le phénomène de "chasse histiocytaire transépithéliale" augmenterait l'excrétion.

Dans l'hémochromatose, le stock martial villositaire est très faible. L'épithélium n'en contient généralement pas. D'autre part, le fer n'est plus localisé à l'apex des villosités mais réparti dans toute la muqueuse sous forme de petites mottes intramacrophagiques, de tailles égales, uniformément réparties sur toute la hauteur du chorion. Cet aspect est spécifique de la maladie. Il semble donc qu'ici, la qualité du barrage macrophagique soit en défaut, ce qui rendrait compte de l'hyperabsorption.

D'autre part, il est facile de penser que la sidérose viscérale est directement responsable des manifestations cliniques. Cependant, la pigmentation n'est due qu'à une augmentation de la mélanine. La relation exacte entre dépôts de fer et lésions tissulaires n'est pas encore établie (35). La cirrhose est bien tolérée. Le diabète est sans doute en partie sous la dépendance des lésions pancréatiques, mais n'existe-t-il pas en même temps une mauvaise utilisation périphérique du glucose par les tissus infiltrés ? (3). L'intensité des manifestations cardiaques est sans rapport avec le degré de la surcharge myocardique. Enfin, les déficits gonadique et surrénalien sont classiquement considérés comme secondaires à une atteinte hypophysaire. Or, des observations récentes (3) suggèrent que celle-ci n'est ni constante, ni prédominante. Cependant, la sidérose antéhypophysaire est constante et les gonades sont généralement indemnes de pigment. Ces constatations permettent donc de nier le rôle exclusif du fer comme cause des troubles cliniques. Le phénomène initial serait une perturbation du métabolisme cellulaire dont la présence de fer serait la conséquence et non la cause.

b) Les hémochromatoses secondaires :

Elles ont une étiologie connue, cirrhose éthylique ou hémopathie dont en particulier les anémies chroniques réfractaires avec destruction exagérée des hématies et surtout mauvaise réutilisation du fer. La symptomatologie est plus discrète.

III - TRAITEMENT :
=====

Son but est de retirer le fer en excès. Bien sûr, le régime doit être pauvre en fer.

En matière d'hémochromatose idiopathique, la méthode des saignées est la plus efficace. Elle consiste en une déplétion de 400 cc toutes les semaines, quinzaines ou mois, selon la gravité. Elles influent peu sur le diabète et la fonction sexuelle, mais ont une action très nette sur la pigmentation et

l'hépatomégalie qui régressent, ainsi que sur l'état cardiaque. Une surveillance de la numération et du taux d'hémoglobine est nécessaire. L'arrêt du traitement est décidé lorsque la capacité latente de saturation de la sidérophiline a récupéré une valeur normale (19).

La desferrioxamine B ou Desféral, chélateur du fer, peut être administrée per os ou par voie parentérale. Son efficacité est bien moindre que celle des saignées. Elle trouve parfois son indication dans les hémochromatoses d'origine hématologique.

Après ce rappel, nous nous attacherons plus particulièrement aux cas féminins. A l'appui de cette étude, nous présenterons six observations recueillies dans le service du Professeur VALLA. Il s'agit de 4 hémochromatoses idiopathiques, la première ayant été découverte en Mai 1971, et de 2 formes secondaires.

• • • • •

L'HEMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE FEMININE

=====

L'hémochromatose idiopathique est essentiellement une maladie masculine, la fréquence des formes féminines variant entre 5 et 10 %. La plupart des cas rapportés chez des femmes concernant la forme tardive de la maladie, on avait généralement admis que la rareté de l'affection pour ce sexe, était en partie liée aux menstruations qui éliminent environ 30 mg de fer chaque mois, aux grossesses et à la lactation.

Cependant, il existe également des formes féminines précoces dont on doit distinguer deux types : le plus fréquent est celui où la maladie est découverte chez des femmes âgées de moins de 45 ans et qui présentent oligo et spanioménorrhée, parfois même une aménorrhée totale depuis quelques mois ou années. Plus rarement, le diagnostic peut être porté chez des femmes normalement réglées.

I - LA FORME TARDIVE DE L'H.I. CHEZ LA FEMME :

=====

C'est jusqu'alors la forme considérée comme la plus fréquente et c'est aussi la mieux connue. En 1953, HOUSTON notait que sur les 33 cas d'hémochromatose féminine qu'il avait recueillis, 26 avaient entre 46 et 65 ans. D'autres cas ont été rapportés (34-16). Très récemment DARNIS (21) en dénombre 8 sur les 15 cas qu'il a observés avec RAYMOND et KLOTZ dans son service. Nous en avons personnellement étudié deux.

Observation N° I :

Madame Solange M....., âgée alors de 52 ans.
Elle consulte en Mars 1972 pour polydipsie avec polyurie,

accompagnées d'anorexie et d'amaigrissement; ces signes sont apparus progressivement depuis un mois. La glycémie est à 2,86 g, la glycosurie importante, malgré une insulinothérapie bien conduite, ce diabète est difficilement équilibré ce qui nécessite l'hospitalisation.

L'interrogatoire révèle l'existence de douleurs spontanées de l'hypocondre droit depuis 4 mois. Il n'y a pas de diabétique dans la famille. Réglée à 11 ans, elle a eu cinq enfants et fut ménopausée à 48 ans. A l'examen, on note une pigmentation brune homogène de la peau, prédominant à la face, aux membres, aux plis de flexion. Elle existe depuis toujours ainsi que chez la mère et la fille de la malade. Le foie est gros, dur, débordant de 7 cm le rebord costal; la rate est palpable, mais il n'y a pas de signes d'intoxication éthylique. Les états cardiaque, endocrinien, ostéoarticulaire sont satisfaisants.

Le laboratoire rapporte : glycémie 2,25 g; sidérémie 210 μ , saturation de la transferrine 77 %; I7 OH 0,65 mg/24 H.; I7 CS 1,95 mg/24 H.; tests hépatiques et numération formule normaux.

L'électrocardiogramme est normal; l'examen ophtalmologique montre une discrète rétinite ponctuée, non diabétique, au fond d'oeil gauche.

A la scintigraphie le foie est peu imprégné mais homogène; il y a aussi une forte imprégnation splénique, le tout témoignant d'une cirrhose. La biopsie hépatique (A.P. I3 775) montre une cirrhose d'hémochromatose : "cirrhose annulaire dont les larges bandes fibroscléreuses isolent des micronodules hépatocytaires de taille inégale, avec intense surcharge ferrique de la fibrose, des hépatocytes et des cellules de Kupffer. Les hépatocytes ne montrent pas de stéatose". Un traitement déplétif par saignées est discuté en raison de l'âge de la malade et finalement abandonné. L'insuline et quelques mg d'hydrocortisone améliorent nettement son état.

Cependant, le 20 Octobre 1972, elle doit être hospitalisée pour altération profonde de l'état général, dyspnée et fièvre, en rapport avec une tuberculose miliaire. L'hémochromatose est stable : sidérémie 220 μ ; saturation 78 %, glycémie 2 g.

Conclusions : Il s'agit d'une hémochromatose chez une femme ménopausée depuis quatre ans, révélée brutalement par un diabète. Le tableau clinique est très évocateur puisqu'on y retrouve la triade classique bien que la splénomégalie ne soit pas habituelle. Il faut noter que le diabète est instable, qu'il n'existe pas d'atteinte cardiaque, mais une insuffisance surrénalienne latente. Il est probable qu'il s'agisse ici d'une forme idiopathique : cas de pigmentation dans la famille, pas de cause hépatique ou hématologique décelable.

Observation N° 2 :

Madame Augustine B....., née en 1903, normalement réglée de 14 à 56 ans, a 3 enfants.

En Mai 1972, elle entre à l'Hôpital pour asthénie, pigmentation, gros foie. Le diagnostic d'hémochromatose est immédiatement envisagé, mais la sidérémie à 105 μ g, avec saturation de la sidérophiline à 30,8 % (confirmées par le laboratoire) ne sont pas des arguments décisifs. Cependant la scintigraphie montre un aspect caractéristique de cirrhose avec foie homogène et aussi une forte imprégnation splénique et vertébrale. Enfin la biopsie hépatique (A.P. 10 826) est formelle : il existe une cirrhose annulaire irrégulière avec intense surcharge ferrique de tous les éléments, mais prédominant sur les hépatocytes qui sont par ailleurs indemnes de stéatose. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque, par contre il existe un diabète latent comme en témoigne la flèche d'hyperglycémie provoquée à 3 g. On ne retrouve aucune anomalie hépatique ou hématologique. Les I7 OH sont bas : 1,7 mg, ainsi que les I7 CS : 5 mg. Le traitement est entrepris : saignées répétées de 400 cc chaque mois et Desféral per os, anabolisants pour vaincre l'asthénie; régime et glucophage équilibrent le diabète. Elle va bien jusqu'en Février; le fer sérique est stationnaire.

En Février 1972, amaigrissement net sans doute imputable au régime trop sévère mais peut être aussi à l'évolution du diabète malgré des glycémies presque normales.

Le 12 Avril 1972, dyspnée d'effort, oedème des membres inférieurs, ascite. A l'examen, persistance de la pigmentation grise, métallique, turgescence des jugulaires, amaigrissement de la moitié supérieure du corps; ascite, foie dur mais douloureux débordant de 9 cm, avec reflux; auscultation cardiaque normale. Les examens permettent d'éliminer une insuffisance cardiaque hémochromatistique (ECG. normal), une hypoprotidémie engendrée par les saignées, une hypertension portale, un adénocarcinome. (scintigraphie hépatique et recherche d'alpha-I-foetoprotéïnes sériques négatives). Ascite et oedème fondent sous régime désodé et Lasilix. Le glucophage est remplacé par l'insuline qui doit d'ailleurs être rapidement arrêtée en raison de troubles hypoglycémiques. A cette époque, le fer est à 190 X, avec saturation de 65 %. On note surtout une infection urinaire à colibacilles avec albuminurie, hématurie, augmentation de l'urée et de la kaliémie, chute de la clearance de la créatinine. Le diagnostic de glomérulopathie de Kimmelstiel - Wilson est retenu. La malade qui avait reçu de la gentalline pour son infection urinaire est mise au régime hypoprotidique et désodé. L'hyperkaliémie est traitée par le kayéxalate.

Le 28 Juillet 1972, le diabète est quiescent, il existe quelques oedèmes des membres inférieurs, les troubles urinaires persistent. Une anémie est alors découverte : GR. 2 700 000. Il y a du sang dans les selles mais le lavement baryté est normal. Le complexe prothrombique est lui aussi normal. La bilirubinémie à 2,2 mg et la négativité des recherches d'agglutinines complètes et incomplètes permettent d'écarter l'existence d'un syndrome hémolytique. L'aspect de la moelle permet aussi d'éliminer une anémie réfractaire. La sidérémie s'élève : 195 X saturation à 74 % le 28 Juillet, elle atteint 235 X le 8 Août avec saturation à 78 %. L'urémie est de 1,29 g. La scintigraphie rénale montre des reins de morphologie normale dont l'opacification est retardée.

Devant la négativité des recherches hématologiques en vue d'une étiologie à cette anémie, elle est donc attribuée à l'insuffisance rénale.

Le 24 Août 1972, gêne à l'effort, sensation de dérobement des jambes. Le coeur est un peu rapide, sans galop, mais avec un souffle systolique; il n'y a pas d'œdèmes des membres inférieurs, ni de reflux hépato-jugulaire. L'anémie persiste, par contre l'urée décroît (1,03 g).

Le 5 Octobre 1972, violentes céphalées, dyspnée d'effort, douleurs thoraciques d'effort. La TA. est à 22/12, l'auscultation cardiaque normale. Le fer est à 235 X; GR. 2 millions; azotémie 0,91 g. L'hémochromatose évolue sans changement; l'insuffisance rénale est stable mais se complique d'hypertension artérielle.

Conclusions : Madame B....., ménopausée, a une hémochromatose sans localisation cardiaque. L'absence d'étiologie retrouvée fait conclure à son caractère idiopathique d'autant plus qu'un des frères de la malade est pigmenté.

Un fait est très important, c'est l'existence d'une insuffisance rénale rapportée à une glomérulonéphrite de Kimmelstiel-Wilson. Elle est particulièrement précoce, d'autant plus que le diabète est fruste. Elle est aussi remarquablement évolutive puisque génératrice d'anémie et d'hypertension quelques mois seulement après sa découverte.

DISCUSSION :

Dans ces deux observations on retrouve le tableau typique de la maladie. Cependant, quelques points particuliers sont à noter.

La latence de la maladie est longue puisqu'elle n'est découverte qu'après la ménopause. Celle-ci est d'ailleurs survenue à un âge correct (respectivement 48 et 56 ans chez nos patientes), après une vie génitale tout à fait normale et plusieurs grossesses (5 et 3). Tout se passe ici comme si les pertes sanguines périodiques avaient entravé l'accumulation ferrugineuse.

Dans ce groupe, outre la mélanodermie, dominant cirrhose et diabète. Par contre les signes endocriniens sont en second plan, les manifestations cardiaques absentes.

Il faut remarquer la lente évolution de la maladie jusqu'à l'installation du diabète qui est un évènement fâcheux, surtout chez notre seconde malade, en raison des complications qu'il entraîne. A ce propos, nous voulons souligner que le concept généralement admis de la rareté des complications dégénératives rénales et oculaires dans le diabète hémochromatique doit être révisé. En effet, les récents travaux de J.D. ROMANI et des collaborateurs (17) ont prouvé l'inverse après avoir étudié les capillaires de la peau. L'angiopathie est fréquente et sans doute sous la dépendance du diabète puisqu'elle est présente 8 fois sur 9 chez des hémochromatosiques diabétiques et seulement 1 fois sur 5 en l'absence de diabète. Les lésions sont semblables à celles rencontrées dans le diabète habituel, mais aucune relation entre l'angiopathie d'une part, la durée de l'hémochromatose et du diabète d'autre part, n'a pu être établie.

DARNIS (21) en arrive sensiblement aux mêmes conclusions : âge de découverte postérieur à la ménopause (moyenne 60 ans); évolution clinique lente; il n'a été noté qu'une seule atteinte cardiaque sur 8 malades, mais la patiente était porteuse d'un rétrécissement mitral. L'étude de la fonction surrénalienne montre une baisse des 17 OH et des 17 CS urinaires comme chez nos malades. Les épreuves de stimulation de l'A C T H ont été négatives 4 fois sur 5. Ceci permettait de penser que chez la femme hémochromatosique, l'insuffisance surrénale serait essentiellement liée à une atteinte de ces glandes, quel que soit le rôle éventuellement associé de l'hypophyse.

L'étude de la fonction gonadique ne montre rien d'anormal. Cependant DARNIS note chez ses malades une fréquence moindre des grossesses par rapport à la population normale. Nous ne retrouvons pas ce fait chez les nôtres qui ont eu respectivement 5 et 3 grossesses normales.

L'avenir de ces malades est dans l'ensemble peu inquiétant. Les complications cardiaques sont tardives et peu bruyantes. La cirrhose est longtemps bien tolérée; rares sont les décès par hémorragies digestives dues à une hypertension portale ou par grande insuffisance hépatique.

Par contre le diabète est de mauvais pronostic, car instable et exposant, comme nous l'avons vu plus haut, aux complications dégénératives autant qu'un diabète ordinaire. D'ailleurs, chez Madame B..... le pronostic est fonction de l'atteinte rénale diabétique, apparue très rapidement, et non pas de l'évolution de l'hémochromatose elle-même. De même, il est fort probable que la tuberculose miliaire de Madame M..... ait été favorisée par son diabète.

Enfin, une complication semble relativement fréquente, c'est la dégénérescence maligne de la cirrhose. Elle se manifeste par des douleurs de l'hypocondre droit, parfois des malaises hypoglycémiques, un ictère, une augmentation du volume du foie qui devient nodulaire, un hémopéritoine. Elle est confirmée par la présence d'alpha-I-foetoprotéines sériques, la scintigraphie, la biopsie.

II - L'H.I. CHEZ DES FEMMES JEUNES AMENORRHEIQUES : =====

Ce groupe comprend des femmes généralement âgées de moins de 40 ans, ayant présenté une aménorrhée secondaire définitive plusieurs semaines ou mois avant que ne soit porté le diagnostic d'hémochromatose. Nous en avons étudié deux cas.

Observation N° I :

Madame Suzanne S....., réglée à 12 ans, eut deux grossesses, mais son deuxième enfant fut mort-né. En 1963, elle présente une oligoménorrhée; après traitement les cycles redeviennent normaux. En 1965, elle n'a alors que 35 ans, il y a arrêt définitif des règles, avec bouffées de chaleur.

En Novembre 1971, asthénie intense. En Décembre, apparaissent brutalement une polydipsie, des troubles visuels, des vertiges, un amaigrissement important. La glycémie est à 3,10 g. Un traitement antidiabétique oral est institué. Devant l'association de ce diabète à une

pigmentation grisâtre des téguments, on pratique un dosage du fer sérique qui est normal 119 μ , mais la saturation de la sidérophiline est élevée 59 %.

En Septembre 1972, hospitalisation pour équilibration du diabète. L'interrogatoire révèle que plusieurs membres de sa famille ont le teint grisâtre et qu'un de ses frères âgé de 46 ans a une hémochromatose confirmée. Madame S..... a fait il y a 7 ans une anémie traitée par des médicaments contenant du fer. Elle se plaint de crises diarrhéiques et de crampes nocturnes. Depuis un an elle fait des infections urinaires à répétition et elle a actuellement une vulvovaginite, sans doute favorisée par son diabète. Enfin, l'année précédente, elle avait souffert d'arthralgies métacarpo-phalangiennes accompagnées d'œdème et d'érythème de la région. Récemment, elle a présenté une crise de pseudo-goutte du gros orteil gauche. A l'examen, on retrouve la mélanodermie, une hépatomégalie dure, isolée. Cœur et articulations sont normaux. L'hyperglycémie à 2,60 g, et la glycosurie 45 g/24 H., persistent. La NF. est normale. Cette fois-ci, la sidéremie est élevée 180 μ /100 cc, mais il n'a pas été pratiqué de dosage de la sidérophiline. Les I7 OH sont à 2,30 mg, les I7 CS 2,10 mg, la FSH < 10 unités souris/24 H.

La ponction biopsie hépatique (A.P. 15 227) montre une sidérose parenchymateuse importante, avec fibrose. Quelques hépatocytes contiennent des vacuoles de stéatose. Cependant l'intensité de la surcharge ferrique est plus en faveur d'une hémochromatose idiopathique que d'une hypersidérose secondaire.

Le traitement est entrepris : saignées mensuelles de 400 cc.

Conclusions : Le diagnostic évoqué par la clinique est confirmé par le laboratoire. Sont à noter : une ménopause précoce à 35 ans, le diabète nécessitant le recours à l'insuline et engendrant des complications infectieuses, des manifestations ostéoarticulaires cliniques objectives, une atteinte surrénale latente et l'intégrité de la fonction cardiaque.

L'hypothèse d'une forme primitive est vraisem-

blable : antécédents familiaux, absence d'étiologie hépatique ou hématologique, biopsie hépatique enfin.

Observation N° 2 :

Madame B.,.,., Marie Thérèse, née en 1937, réglée à 12 ans, mariée, est mère d'un enfant, mais elle a présenté plusieurs hémorragies au cours de sa grossesse.

En 1962, découverte d'une hépatomégalie (dimensions non précisées) à l'occasion d'un examen pour kyste de l'ovaire.

En 1970, après spanioménorrhée, arrêt définitif des règles, accompagné de bouffées de chaleur faisant penser à une ménopause précoce (33 ans). Il n'y a pas d'antécédents notables en dehors d'une pigmentation gris ardoisé généralisée de la peau, ni d'imprégnation éthylique.

Le 17 Juillet 1971, dyspnée aiguë avec fièvre évoquant une pneumopathie. Quarante huit heures après, apparition d'un syndrome oedémateux facilement enrayé par le Lasilix.

Le 15 Août 1971, hospitalisation à Laigle pour collapsus. On constate une pleurésie droite (albumine 25 g, Rivalta +), une ascite (albumine 16 g, Rivalta +), une cyanose. La bilirubinémie est à 10,5 mg, la sidérémie 129 γ .

Le 20 Août 1971, état dramatique : polypnée, cyanose, ictère, anasarque, jugulaires turgescents, hépatomégalie ferme et douloureuse, souffle systolique de pointe. Les examens complémentaires, en particulier l'augmentation de la pression veineuse centrale font pencher pour une défaillance cardiaque globale davantage que pour une hépatopathie très évolutive. D'ailleurs, régime désodé et traitement digitalo-diurétique améliorent nettement la malade. Son âge et l'absence d'antécédents cardiaques font penser à une myocardiopathie primitive. Le fer sérique est à 115 γ , la saturation à 54 % (résultats confirmés par le laboratoire). La bilirubine est à 6,1 mg, le TP de 33 %; il y a rétention de la BSP, diminution de l'albumine sérique et hausse des γ globulines. Ces signes

font penser à une hépatopathie antérieure ou à une nécrose centrolobulaire en rapport avec l'insuffisance cardiaque.

Les GR. sont à 6 millions, la glycémie normale. La scintigraphie pratiquée le 31 Août est en faveur d'une cirrhose.

En Janvier 1972, état général satisfaisant. Pigmentation toujours présente. Le foie ne déborde que de 1 cm, toujours isolé. Une polyurie avec pollakiurie nocturne se sont récemment installées.

Sidérémie 220 X , saturation 75 %; glycémie à jeun 1,25 g, avec flèche à 1,90 g à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée; GR. 4 600 000; bilirubine 19 mg; X globulines 29 %, TP 57 %.

La biopsie hépatique (A.P. I2 524) rapporte une cirrhose annulaire avec surcharge pigmentaire intense de la sclérose, des hépatocytes et des cellules de Kupffer. Cependant, les cellules parenchymateuses présentent une discrète stéatose surajoutée inhabituelle dans une cirrhose d'hémochromatose.

Le diagnostic d'hémochromatose est posé. Il est probable qu'elle soit responsable de la défaillance cardiaque.

Le 19 Mai 1972, nouvelle poussée oedémato-ascitique d'origine cardiaque.

Le 5 Juin 1972, rectorragies. Le taux de prothrombine < 10 %, le fibrinogène à 2,40 g traduisent l'intensité de l'atteinte hépatique. A l'E.C.G., troubles de la repolarisation dans toutes les dérivations. Sidérémie 190 X , saturation 90 %.

Le 6 Juillet 1972, nouvelle admission pour tachycardie. Décès le 9 Juillet par ultime poussée de défaillance cardiaque.

Les résultats de l'examen des pièces d'autopsie (I4 389) sont intéressants. Le foie pesant 1,2 Kg, est le siège d'une intense sclérose disséquant le parenchyme en multiples nodules relativement réguliers, confluant par places. Les hépatocytes sont extrêmement chargés en pigment hémossidérinique. Celui-ci se retrouve également

dans la fibrose, mais à un moindre degré. La stéatose est absente. Il s'agit bien d'une hémochromatose, très vraisemblablement idiopathique. Cependant l'existence d'un foie légèrement atrophique, à micronodules, pourrait correspondre à une étiologie éthylique surajoutée.

Brun pâle, avec dilatation globale et hypertrophie modérée, le coeur pèse 450 g. Le myocarde présente une intense surcharge ferrique des fibres musculaires; certaines sont granuleuses, d'aspect dégénératif. Il existe aussi une discrète fibrose interstitielle focale. Le noeud atrioventriculaire, le faisceau de Hiss et ses branches présentent également une importante surcharge ferrique.

Conclusions : L'hémochromatose apparaît ici encore chez une femme jeune, présentant mélanodermie ancienne, gros foie constaté plusieurs années auparavant et ménopause à 33 ans. Cependant, le diagnostic n'est évoqué que lors de l'installation d'une insuffisance cardiaque sévère, en apparence primitive. Les examens révèlent un état prédiabétique et une atteinte hépato-cellulaire nette. La maladie semble primitive, responsable de l'atteinte cardiaque, cette dernière étant elle-même peut-être cause de l'insuffisance hépatique par nécrose centro-lobulaire.

DISCUSSION :

Plusieurs points sont comparables chez ces deux femmes. Elles sont jeunes, mélanodermie et hépatomégalie sont présentes. Après une puberté normale, l'une et l'autre mettent un enfant au monde. Puis, après quelques mois d'oligo et de spanioménorrhée, elles présentent une aménorrhée secondaire, accompagnée de bouffées de chaleur. Par contre, chez notre première patiente, c'est le diabète qui tient la scène avec ses difficultés d'équilibration et ses complications infectieuses alors que chez Madame B., l'état cardiaque et hépatique sont les plus préoccupants.

Nous avons retrouvé dans la littérature 24 observations d'hémochromatose juvénile chez des femmes aménorrhéiques (4, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 40). Il s'a-

git en général de formes familiales avec cas d'hémochromatose dans la fratrie, mais aussi chez les parents et les descendants. Les malades ont toutes entre 20 et 40 ans, en moyenne 31 ans au moment du diagnostic. Nous n'avons pas retrouvé de cas féminins d'impubérisme. Quelques points sont particulièrement intéressants à développer.

L'atteinte gonadique :

C'est le signe le plus constant (elle serait encore plus fréquente que chez l'homme), le plus frappant et le plus précoce de la maladie, pouvant parfois même apparaître avant la mélanodermie. C'est pourquoi BRICAIRE (4) pense que l'aménorrhée doit être considérée comme le premier symptôme de l'insuffisance gonadique.

Dans l'ensemble, la puberté se fait à un âge normal, parfois un peu tardif (jusqu'à 19 ans). Les cycles sont généralement normaux durant quelques années. Puis apparaît un épisode avec espacement et diminution des règles pendant plusieurs mois, aboutissant à une aménorrhée totale. Parfois, celle-ci peut être brutale.

Il est difficile de juger de la fertilité de ces sujets, certaines étant ménopausées très jeunes (17 ans). Cependant, sur les 24 cas publiés, nous n'avons dénombré que 6 enfants vivants et 7 grossesses interrompues. Seize des patientes n'ont jamais été enceintes. Ces résultats montrent donc une fertilité assez pauvre. De même chez nos deux malades, les grossesses furent troublées : Madame S....., deux fois enceinte n'a qu'un enfant, le second étant mort à la naissance; l'unique grossesse de Madame B..... fut menée à terme malgré plusieurs épisodes hémorragiques.

Il est bien délicat d'interpréter cette aménorrhée et de la rapporter à sa cause. En effet, DILLINGHAM (22) et BRICAIRE (5) ont noté qu'elle s'installait sans bouffées de chaleur. Par contre, les malades de DARNIS (21), d'HERVEUVAL (25) et les nôtres en ont présenté au moment et dans les mois qui suivirent l'arrêt des règles.

Elle s'accompagne d'une raréfaction de la pilo-

sité axillaire et pubienne, d'une régression mammaire, d'atrophie génitale et de frigidité,

Dans tous les cas, oestrogènes et prégnañdiol urinaires sont bas. Les résultats des dosages de F S H sont variables. DILLINGHAM (22) et BRICAIRE (4), BOTHWELL (26-27) les trouvent bas < 5 ou 10 U S. DARNIS (21) a noté chez une de ses patientes un taux > 50 U S au moment des bouffées de chaleur, avec oestrogènes et prégnañdiol bas; après l'arrêt des phénomènes vaso-moteurs, un nouveau dosage montrait un taux < 3 U S. Il est donc bien difficile, à l'heure actuelle, d'affirmer l'atteinte primitive ou secondaire des gonades. Cependant nous pensons que la divergence des résultats vient des moments différents où sont pratiqués les dosages. En effet, dans les cas où F S H est bas, ainsi que chez Madame S.,.,., le dosage est effectué plusieurs années après l'arrêt des règles alors que les bouffées de chaleur ont disparu depuis longtemps. C'est pourquoi DARNIS (3) émet l'hypothèse que chronologiquement l'atteinte de la glande sexuelle peut être la première à intervenir. La réaction hypophysaire, libérée alors de son rétro-contrôle s'éteindrait progressivement.

Cette insuffisance gonadique est définitive. Après plusieurs années et, en l'absence de traitement oestro-progestatif, les organes génitaux s'atrophient, les taux d'oestrogène et de progestérone restent bas et ne remontent que sous H.C.G. Elle ne rétrocede jamais, malgré le traitement déplétif.

Les constatations anatomiques n'apportent que peu de renseignements. Les ovaires sont atrophiques, l'infiltration ferrique y est nulle ou discrète.

L'atteinte cardiaque :

Elle se manifeste dans 58 % des cas. Son apparition est précoce au cours de la maladie. Elle touche des sujets jeunes, sans antécédents cardiaques, apparemment en pleine santé. Elle peut même précéder la mélanodermie et être le premier signe.

Le début est d'une brutalité extrême. Sans signe prémonitoire, les symptômes s'installent en quelques heures ou jours et l'état de la malade requiert d'emblée un traitement rapide.

Il s'agit presque toujours de défaillance cardiaque globale avec dyspnée, cyanose, turgescence des jugulaires et gros foie douloureux avec reflux. Un syndrome oedémateux est habituel, souvent important : infiltration des membres inférieurs, ascite, épanchements pleuraux. L'auscultation est variable : tachycardie, galop, troubles du rythme. La radio montre une cardiomégalie avec battements de faible amplitude, et des épanchements pleuraux. Les anomalies électrocardiographiques sont variées (9) : les deux plus fréquentes sont le bas voltage de Q R S et les modifications de T; les troubles du rythme et de la conduction ne sont pas exceptionnels.

Elle cède généralement bien au traitement digitalo-diurétique. Il s'agit d'une insuffisance cardiaque primitive en apparence. Elle justifie la règle de pratiquer un dosage de la sidérémie devant toute insuffisance cardiaque sans cause chez un sujet jeune. Après ce premier épisode, suit une amélioration plus ou moins longue. De nouvelles poussées sont la règle dans les jours ou mois suivants, habituellement causes de mort dans l'année (27). L'âge moyen des décès dans ce groupe est de 38 ans. Le cas de Madame B..... est tout à fait typique : évolution superposable, décès à 35 ans, 12 mois seulement après les premiers symptômes.

Cependant, l'évolution est tout autre chez les malades soumis aux saignées répétées. A condition de ne pas dépasser 3 à 400 cc par semaine, on a constaté une très nette amélioration avec régression des signes cliniques et radiologiques pendant plusieurs années alors que les altérations électriques demeurent le plus souvent inchangées. Enfin, un traitement anticoagulant doit être systématiquement associé en raison de la fréquence des accidents thrombo-emboliques, même en l'absence de troubles du rythme.

L'hypotension artérielle est fréquente, parfois mise sur le compte de l'atteinte surrénale. Cependant, elle semble bien d'origine cardio-vasculaire puisqu'elle existe même

en l'absence de tout signe endocrinien et avec des taux normaux des stéroïdes urinaires (9). Par contre, les douleurs thoraciques sont rarement retrouvées,

La sidérose cardiaque est constante, localisée essentiellement au myocarde. L'hémosidérine se fixe sur les myofibrilles. La structure myocardique est parfois modifiée. myofibrilles refoulées et aplaties mais conservant leur striation, détruites parfois. L'infiltration ferrugineuse peut aussi, comme dans notre seconde observation, intéresser le tissu cardio-necteur.

La cause de l'atteinte cardiaque dans l'H.I. n'est pas connue. Aucune corrélation entre le degré de la pigmentation myocardique et la présence de la défaillance cardiaque n'a pu être établie. Les études pratiquées à l'aide du radiofer (27) semblent indiquer que les jeunes hémochromatosis absorbent davantage de fer alimentaire que les sujets plus âgés. Ceci amène BOTHWELL (27) à penser que les lésions cardiaques ne sont pas tant dues au degré mais à la vitesse à laquelle se dépose le fer. Ainsi s'expliquerait pourquoi certains sujets possédant d'importants stocks de fer au niveau de leur coeur ne présentent aucun trouble alors que d'autres ont une défaillance irréversible malgré des dépôts discrets.

Le diabète :

Dans cette forme, sa fréquence est de 54 %. Il diffère de la forme tardive, par sa sévérité, son instabilité encore plus grande, son évolutivité très rapide.

Cependant, nous avons remarqué, et ce fait ressort très bien en confrontant nos deux observations, que les malades porteuses de diabète ont rarement des troubles cardiaques, alors que celles présentant une défaillance cardiaque ont une glycémie normale ou seulement, une flèche un peu élevée à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Le tableau II illustre bien cette constatation.

TABLEAU II

AUTEURS	NOMBRE DE MALADES	CAS DE DIABETE	CAS D'INSUFFISANCE CARDIAQUE
BOTHWELL-VAN LINGEN	I	0	I
OUMANSKI	I	0	I
COHEN-BOTHWELL	I	0	I
CHARLTON	2	0	2
DILLINGHAM	3	3	0
DARNIS	7	7	2
NUSSBAUMER	3	I léger	3
LYON	I	0	I

L'atteinte surrénalienne :

Elle existe dans 70 % des cas. Elle peut être évoquée devant l'asthénie et l'amaigrissement de ces malades, associés à la pigmentation et à l'hypotension artérielle.

En fait, elle est rarement patente. Par contre les 17 OH sont souvent $< 2\text{ mg}$ et les 17 CS $< 4\text{ mg}/24\text{ H}$. Les épreuves de stimulation à l'ACTH ont donné 4 fois sur 5 des résultats négatifs (21) qui plaideraient en faveur d'une atteinte primaire des glandes, contrairement à ce qui est généralement reconnu dans l'hémochromatose masculine.

L'infiltration ferrugineuse des surrénales peut être notée dans 60 à 70 % des cas. Elle prédomine presque exclusivement sur la glomérulée.

Les fonctions thyroïdienne et hypophysaire :

La première est habituellement normale bien que la tendance à l'hypothyroïdie soit plus grande que chez l'homme. L'étude de la fonction hypophysaire n'a jamais montré d'hypopituitarisme antérieur global.

Les signes ostéo-articulaires :

Ils sont présents chez trois soeurs étudiées par DILLINGHAM (22), ainsi que chez Madame S..... Il s'agit de douleurs au niveau des articulations métacarpo et interphalangiennes, accompagnées de signes inflammatoires. Madame S..... a fait aussi une crise de pseudogoutte du gros orteil gauche.

Ces localisations concordent bien avec les statistiques de DE SEZE et DORFMAN (10) qui remarquent une atteinte préférentielle des extrémités et surtout des mains, ainsi que la fréquence des accès pseudo-goutteux aux membres inférieurs. Ils notent d'ailleurs une nette prédominance féminine puisque selon eux 77 % des femmes hémochromatosiques présentent des manifestations ostéoarticulaires cliniques ou radiologiques, contre seulement 33 % dans le sexe masculin.

Existence d'une anémie :

DARNIS (21) note chez 5 de ses malades une anémie importante, comportant en outre dans 3 cas une augmentation non négligeable de la bilirubine libre. Nous n'avons pas retrouvé d'état semblable dans la littérature.

III - L'H.I. CHEZ DES FEMMES NORMALEMENT REGLEES :

Nous n'avons personnellement rencontré aucune femme hémochromatosique encore réglée, cependant les quelques publications faites à ce sujet en prouvent l'existence, et il est intéressant de les considérer (28, 32, 33, 34, 36, 37, 39). Ces cas sont rares : 9 dans la littérature depuis 1958, souvent familiaux.

Au moment du diagnostic la moyenne d'âge est de 37 ans. Il s'agit de femmes ayant toujours eu des cycles réguliers avec menstruation normale en abondance et en durée, depuis leur puberté apparue en moyenne vers 12 ans et sans incident. Leur fécondité est respectée et comparable à celle de la population normale : 5 des 9 malades ont plus de 2 enfants, et l'une d'elles a même été mère 9 fois. Par contre, il est très

intéressant de noter que 2 de ces femmes (cas rapportés par ROTH-CORDON (28) et une des deux soeurs présentées par LLOYD et POWELLS (34) ont présenté des ménorragies pendant respectivement 1 an 1/2 et 2 ans, avant que ne soit porté le diagnostic d'H.I. De plus, elles se sont accompagnées chez la dernière d'épistaxis et, après plusieurs mois de saignées, on pouvait encore mettre en évidence chez cette femme de très importants stocks de fer.

Les quelques traits caractéristiques de ce groupe sont les suivants : le diabète est fréquent puisque présent 7 fois sur 9, et n'a rien de particulier par rapport aux autres formes. Les troubles cardiaques sont rares : aucun signe clinique, seulement des altérations électriques deux fois. Par contre, la fréquence des douleurs abdominales est notable. Le plus souvent périombilicales ou épigastriques, parfois diffuses, mal définies, elles n'ont pas d'horaire particulier et sont rarement intenses. Elles s'accompagnent volontiers de nausées, digestions lentes et difficiles, de diarrhée parfois et d'une rétention modérée de la BSP. La fonction surrénalienne n'a été étudiée que 2 fois : un taux normal des 17 OH et 17 CS urinaires, et un taux abaissé. Le tableau III schématise la fréquence des manifestations cliniques dans cette forme. Il faut remarquer d'autre part que 5 fois, ce sont les douleurs abdominales et les troubles dyspeptiques qui ont motivé la première consultation. Une fois ce fut une furonculose qui permit de découvrir le diabète et l'hépatomégalie. Dans les trois autres cas, il s'agissait d'une enquête systématique au sein d'une famille dont un ou plusieurs membres étaient porteurs d'H.I.

Ces cas sont troublants et bien que rares, on ne peut en nier l'existence. Toutes ces femmes (sauf une qui a été découverte au cours d'une investigation familiale) ont une pigmentation et une hépatomégalie, 7 sur 8 ont un diabète. Les taux les plus bas de fer sérique sont de 153 et 164 μ avec une saturation respectivement de 65 et 71 %. Toutes les autres patientes ont une sidérémie $> 215 \mu$ et une saturation > 70 %. Enfin, la biopsie hépatique montre dans tous les cas un aspect typique d'hémochromatose idiopathique.

TABLEAU III

AUTEURS	NOMBRE DE CAS	AGE	NOMBRE D'ENFANTS	DIABETE	DOULEURS ABDOMINALES	TROUBLES CARDIAQUES	I7 OH I7 CS	OBSER- VATIONS
WASI-BLOCK	1	41	4	+	+	+		
MALVIN-B-KING	1	44	2	+	+	ECG	Normaux	ménorragies épistaxis
LLOYD-B- POWELL	2	43 38		+		+		
TAKAC	2	21 27	0	+	+			
KOTH-B-GORDON	1	39		+	+	+		ménorragies
MILLIKEN	1	40	9	+	+	ECG		
LUOMANMÄKI	1	46	2	+	+	+	bas	

L'existence de ces observations remet fortement en question le concept généralement admis du rôle protecteur des déperditions ferriques menstruelles chez la femme. Aucune explication n'a pu être donnée jusqu'à ce jour. Nous pensons qu'il s'agit peut être d'une exagération très importante de l'absorption digestive du fer qui, malgré les pertes ferriques régulières serait responsable de l'extériorisation de la maladie, mais nous n'en avons aucune preuve.

En outre, un autre problème se pose : pourquoi une même maladie entraîne-t-elle chez certaines femmes une atteinte sexuelle pratiquement constante et profonde alors que chez d'autres femmes, d'âge comparable, la fonction gonadique est respectée.

IV - CONCLUSION : =====

L'H.I. féminine diffère assez peu de la forme masculine, dans ses grandes lignes du moins. La plupart des cas rapportés font partie d'observations familiales, ce qui conserve à la maladie son caractère héréditaire aussi bien chez la femme que chez l'homme. Les formes féminines sont bien sûr moins fréquentes, mais les 5 ou 10 % qu'on voulait bien leur accorder jusqu'ici semblent actuellement dépassés. DARNIS propose un taux de 22 %.

Comme chez l'homme, elle se présente sous deux tableaux : une forme précoce, une forme tardive.

La forme tardive apparaît généralement après la ménopause. Sa symptomatologie est plus ou moins complète : mélanodermie et gros foie sont toujours présents; l'apparition du diabète est une étape fâcheuse. Cependant, l'évolution est lente, les signes cardiaques tardifs, le pronostic vital n'est pas engagé.

Dans la forme précoce, le diagnostic est le plus souvent posé chez des femmes aménorrhéïques, d'âge moyen : 33 ans. Pigmentation et hépatomégalie sont généralement, mais non toujours

les premiers signes; de toute façon, leur latence les fait longtemps ignorer si bien que le signe révélateur est habituellement une ménopause précoce. Celle-ci semble bien être due à la maladie elle-même; elle serait la conséquence d'une atteinte primaire des ovaires, indépendamment de l'atteinte hypophysaire éventuellement associée. Puis apparaît diabète ou insuffisance cardiaque, parfois les deux. Leur gravité et leur évolutivité sont remarquables. Cependant, une insulinothérapie intense et des saignées répétées permettent de prolonger notablement les survies. Enfin, l'atteinte surrénale semble primitive chez les femmes hémochromatosiques.

Plus rarement les malades sont réglées : âge moyen 37 ans, vie génitale normale. La triade classique est habituellement présente; les signes cardiaques sont absents ou discrets; par contre troubles digestifs et douleurs abdominales sont fréquents et souvent révélateurs.

Mais à l'issue de cette revue, plusieurs problèmes se posent encore. La rareté de la maladie chez la femme n'a pas encore trouvé d'explication satisfaisante. L'hypothèse d'un gène lié au sexe est à rejeter car elle nierait l'existence indubitable de ces formes féminines. Le rôle des pertes menstruelles, des grossesses et de la lactation dans la prémunition de la femme contre la maladie est sans doute minime car il ne saurait expliquer les cas d'H.I. chez des femmes normalement réglées.

Enfin, certains faits sont bien troublants : la rare coexistence du diabète et de l'atteinte cardiaque dans la forme précoce avec aménorrhée; la présence quasiment exclusive et la fréquence des douleurs abdominales chez les femmes réglées; l'atteinte sexuelle chez la femme jeune, franche dans certains cas, totalement absente dans d'autres, sans formes de passage.

~ ~ ~ ~ ~

LES HEMOCHROMATOSES SECONDAIRES FEMININES

Sous le nom d'hémochromatose secondaire (H.S.) il faut entendre l'association d'une surcharge ferrique polyviscérale et de lésions de sclérose également diffuses, ne présentant aucun caractère familial ou héréditaire, mais liées au contraire à un état pathologique préexistant retentissant sur le métabolisme du fer.

Comme la forme idiopathique, elles s'observent avec prédilection dans le sexe masculin, mais à un moindre degré.

I - LES H.S. AUX HEPATOPATHIES CHEZ LA FEMME :

L'hépatopathie en cause est presque toujours une cirrhose éthylique. Les anastomoses porto-caves favorisent aussi l'apparition d'une hémochromatose. Beaucoup plus rarement, l'hémochromatose est secondaire à une cirrhose virale ou à une hépatite chronique.

a) Les hémochromatoses alcooliques :

La présence d'une surcharge ferrique du parenchyme hépatique ou hépatosidérose est très fréquente dans les cirrhoses (50 % des cas). Cependant, si l'on réserve le terme d'hémochromatose aux cas où la surcharge ferrique siège dans d'autres organes que le foie et où elle entraîne des lésions hépatiques, l'H.S. aux cirrhoses est relativement rare : 1 à 2 %.

Dans l'hémochromatose, l'atteinte féminine est comparativement plus importante que dans la forme primitive . 20 % pour PARAF (41), 40 % pour PEQUIGNOT (42).

Le tableau clinique est le même quel que soit le sexe. La maladie apparaît chez des sujets d'âge mûr, en moyenne 58 ans, dont la cirrhose est en général grave. La mélanodermie est inconstante, modérée, tardive. Le foie est de volume normal ou petit en raison de la cirrhose atrophique. Le diabète est discret, sensible au traitement, ne nécessitant pas toujours l'insuline, peu évolutif. Il n'y a pas de troubles cardiaques patents, mais parfois des anomalies électriques. Les signes endocriniens sont identiques, mais toujours moins marqués. Par contre, il faut noter de fréquents signes d'hypertension portale : circulation collatérale, splénomégalie, ascite. Le tableau IV schématise les différences cliniques de l'H.I. et de l'H.S. aux cirrhoses éthyliques.

TABLEAU IV

	H. IDIOPATHIQUE	H. ETHYLIQUE
FOIE	hypertrophique	normal ou atrophique
PIGMENTATION	nette, précoce, intense	tardive, discrète
DIABETE	sévère	modéré
HYPERTENSION PORTALE	très rare	fréquente
TROUBLES ENDOCRINIENS	très marqués	moins graves
SIGNES CARDIAQUES	cliniques et électriques	électriques seulement parfois

De même sur le plan biologique, on note quelques différences (tableau V). Les altérations de la fonction hépatique sont très nettes. L'hypersidérémie est moins franche, généralement inférieure à 200 γ . Par contre la saturation de la transferrine est comparable, dépassant 70 %,

atteignant parfois même 100 %. Cette saturation très importante est liée à une diminution de la synthèse hépatique de la sidérophiline, entraînant de ce fait un trouble du transport du fer.

TABEAU V

	H. IDIOPATHIQUE	H. ETHYLIQUE
BIOLOGIE HEPATIQUE	peu perturbée albumine normale X globulines parfois ↑ rétention de BSP nulle ou discrète	perturbée ↓ albumine ↑ franche des X globulines forte rétention de BSP
FER SERIQUE	> 200 X	< 200 X
SATURATION	> 70 %	> 70 %

Il faut remarquer enfin que la cirrhose est cause de mort dans 85 % des cas.

Il n'est pas toujours aussi facile d'opposer H.I. fortement "arrosée" et s'accompagnant d'insuffisance hépatique et d'hypertension portale et l'H. alcoolique. Cependant, est très en faveur de cette dernière, l'association d'une cirrhose à petit foie avec saturation de la sidérophiline pour une sidérémie normale ou peu élevée.

La biopsie hépatique elle-même ne permet pas de trancher formellement dans tous les cas. La cirrhose est bien sûr ici la première en date, mais il n'a pas toujours été pratiqué de biopsie à ce stade, bien que quelques observations rapportent une surcharge ferrique progressive lors de biopsies répétées. Sur 93 cirrhoses autopsiées, PEQUINOT (42) a relevé dans 48 % des cas l'absence de pigmentation ferrique, dans 28 % des cas sa présence limitée au foie, dans 24 % des cas, elle est diffuse touchant du

moins foie et pancréas. La sidérose est en général purement parenchymateuse. La relation entre le degré de fibrose et les dépôts de fer ainsi que la présence de fer dans les régions portales sont d'importants critères. Si le fer déposé est peu important par rapport aux changements fibreux, on considère que c'est une cirrhose avec sidérose, mais si le fer est hors de proportion avec le degré de fibrose, l'H.I. est probable. Si les deux sont avancés, il est plus probable d'après les statistiques que ce soit une hémochromatose se produisant au cours d'une cirrhose. L'absence ou la pauvreté de fer dans les septa parle aussi en faveur de l'alcoolisme. Enfin, dans l'hémochromatose idiopathique, les anneaux de sclérose sont irréguliers. Le diagnostic est encore plus difficile à la fin de la maladie et à l'autopsie.

Sur le plan physiopathologique, il est démontré que l'absorption digestive du fer est majorée par l'ingestion d'alcool d'autant plus que le vin est riche en fer. Elle est sans doute aussi favorisée par la malnutrition et la pancréatopathie alcoolique parfois associées. Enfin la diminution de la synthèse de transferrine est, elle aussi, indirectement responsable de la sidérose viscérale.

Il est important de distinguer H.I. et H.S. à l'intoxication éthylique afin de décider de la thérapeutique. En effet, il peut être nuisible de saigner un cirrhotique qui tolère d'ailleurs très mal ce traitement. Certains considèrent les saignées comme un véritable test diagnostique pour différencier les formes secondaires des formes idiopathiques où la déplétion sanguine est remarquablement bien supportée. D'autre part, le pronostic ne dépend pas de la surcharge ferrique mais de la cirrhose. C'est pourquoi l'on se contente le plus souvent d'un traitement chélateur par le Desféral.

b) Les hémochromatoses après anastomoses porto-caves :

L'hémochromatose est plus fréquente après anastomose porto-cave pour hypertension portale que dans les cirrroses non dérivées (43, 44). Le caractère secondaire

de ces hémochromatoses a pu être affirmé en comparant l'aspect histologique du foie avant et après l'intervention. Cependant, la façon exacte dont l'anastomose porto=cave intervient dans le développement de cette hémochromatose reste inconnue.

II - LES HEMOCHROMATOSES D'ORIGINE HEMATOLOGIQUE : =====

On les rencontre toujours au cours d'anémies chroniques.

a) H. et anémies par insuffisance médullaire pure :

Les anémies par insuffisance médullaire pure se compliquent nécessairement d'une hémosidérose massive et éventuellement d'une hémochromatose lorsqu'elles obligent à des transfusions multiples ou à une thérapeutique martiale. En effet chaque litre de sang introduit dans l'organisme 0,50 g de fer libéré au fur et à mesure de la mort des hématies. De plus, ce fer est peu ou pas réutilisé par une érythropoïèse déficiente ou nulle. L'hémochromatose transfusionnelle s'observe avec une égale fréquence dans les deux sexes. Nous en avons recueilli un cas chez une femme.

Observation :

Il s'agit de Madame C.,.,., Janine, née en 1929. En 1953, découverte d'une anémie par insuffisance médullaire rétrocedant sous transfusions.

En 1959, réapparition de cette anémie nécessitant de nouvelles transfusions.

En 1960, ictère. Février 1967, splénectomie.

Puis nouvel ictère en Mars 1961 et en Août 1963, accompagné cette fois-ci d'abondantes métrorragies conduisant à pratiquer une hystérectomie en Novembre 1963. A l'intervention, l'intégrité de la voie biliaire principale est vérifiée et on pratique une ponction biopsie hépatique.

A cette époque, il existe une hépatomégalie avec imprégnation homogène à la scintigraphie. La bilirubinémie totale est de 1,5 mg et il n'y a pas d'hémoglobine anormale. Une discrète altération des tests hépatiques, des transaminases à 70 U, une diminution du rapport A/G par baisse de la sérine font pencher vers une origine hépatique de cet ictère chronique récidivant.

La sidérémie est haute : 275 $\times$ /100 ml et la sidérophiline est saturée à 72 %. La biopsie hépatique montre une sidérose intense. Les granulations ferriques intéressent surtout les espaces de Kiernan et les cellules de Kupffer.

En Décembre 1963, hématome infecté de la fesse gauche, nombreuses pétéchies et ecchymoses sur tout le corps. Il s'agit d'une aplasie médullaire chronique portant sur les trois lignées, avec thrombopénie intense (plaquettes à 70 000). La malade est mise à 10 mg de Cortancyl par jour.

En Janvier 1964, découverte d'une ostéolyse au niveau de l'articulation coxo-fémorale gauche. Les transfusions répétées toujours nécessaires ne font qu'aggraver l'hypersidérémie (328 $\times$), le coefficient de saturation de la transferrine étant à 100 %.

En Novembre 1966 : bilan. La pigmentation est nette, généralisée bien que prédominant aux avant-bras, de teinte ardoisée. Le foie est gros, les radiographies du bassin montrent une aggravation incontestable des lésions de la hanche gauche, sans doute favorisée par le Cortancyl. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est normale. Il n'y a pas de signes cardiaques. Le fer sérique est à 230 $\times$. L'anémie encore profonde (2 millions) nécessite toujours de nouvelles transfusions. Le traitement chélateur par le Desféral est mis en route, mais per os en raison des troubles de la coagulation.

En Juin 1967, hématome infecté de la paroi thoracique à droite, fièvre, collapsus, coma. Les plaquettes sont à 45 000. La malade décède le 12 Juin.

L'autopsie (A.P. 4 I85) rapporte un purpura viscéral généralisé, un volumineux hématome du lobe hépatique droit, une rate accessoire. A l'examen anatomopathologique du foie, cellules hépatiques et de Kupffer, espaces de Kiernan sont imprégnés de pigment ferrique. La cirrhose est peu marquée, caractérisée surtout par quelques travées fibreuses pénicillées dissociant les cellules hépatiques. L'imprégnation ferrique est aussi importante au niveau de la rate accessoire, des ganglions, de la moelle osseuse, du pancréas. Par contre, reins, myocarde et peau sont indemnes de pigmentation; les surrénales sont peu touchées.

Des foyers de nécrose sont retrouvés dans plusieurs organes (rein, coeur, foie) témoignant d'une septicémie.

Conclusion : Madame C.,.,.,., porteuse d'une anémie par aplasie médullaire chronique nécessitant depuis plusieurs années de nombreuses transfusions répétées, a développé une H.S. Les signes cliniques sont discrets : ni diabète, ni atteinte cardiaque ou endocrinienne. Il faut remarquer que le décès est dû aux complications propres à l'hémopathie et non pas à l'évolution de l'hémochromatose.

Les principales manifestations de ces H. transfusionnelles sont rapportées dans le tableau VI. Pigmentation, hépatomégalie, splénomégalie et diabète sont généralement discrets. On peut aussi observer des douleurs abdominales, des signes d'insuffisance cardiaque, une ostéoporose (45).

L'évolution de l'H. elle-même a peu d'importance. En effet, le malade meurt habituellement de son insuffisance médullaire chronique.

Au début, la surcharge ferrique prédomine dans les cellules réticulaires de la rate, de la moelle osseuse et du foie. A un stade plus avancé, pancréas, coeur, glandes endocrines et hépatocytes sont aussi intéressés par la pigmentation. Cependant, la cirrhose nodulaire vraie reste

rare (46). En 1964, MAC DONALD ne l'a constatée que 13 fois parmi les 128 cas relevés dans la littérature. D'un autre côté, CAPPEL et ses collaborateurs rapportent les cas de deux malades ayant plus de 55 g de fer dans le foie mais pas de cirrhose. Ceci rend donc bien improbable le rôle des dépôts ferriques dans la gênèse de la cirrhose. La plupart des auteurs pensent qu'un facteur associé joue un rôle dans le déterminisme de l'hémochromatose après hémosi-
dérose transfusionnelle : hépatopathie, comme le semble avoir été le cas de Madame C., carence nutritionnelle ou en acide folique.

TABLEAU VI

	NOMBRE DE MALADES	NOMBRE DE CAS OU LE SIGNE EST RETROUVE	POURCENTAGE
MELANODERMIE	35	29	74 %
HEPATOMEGALIE	37	31	83 %
DIABETE	18	14	77 %
SPLENOMEGALIE	25	18	72 %

b) H. et anémies par insuffisance médullaire avec érythropoièse inefficace :

Ce type d'anémie peut à lui seul et en l'absence de transfusions ou de traitement martial donner lieu au développement d'une H.S. Cependant, deux types sont le plus souvent en cause : les anémies sidéroblastiques (A.S.) hypochromes et normochromes.

Les anémies hypochromes sidéroblastiques sont très rares chez la femme, la maladie étant héréditaire et transmise comme un caractère récessif lié au sexe. La fréquence de l'hémosidérose et de l'hémochromatose apparaît sur

le tableau VII. Ces anémies sont pyridoxinosensibles (45).

TABLEAU VII

	NOMBRE DE CAS	NOMBRE D'OBSER- VATIONS OU LE SIGNE EST RE- CHERCHE	POURCENTAGE
HEPATOMEGALIE	39	57	68 %
HEMOSIDEROSE	39	41	95 %
HEMOSIDEROSE + FIBROSE	29	41	70 %
SPLENOMEGALIE	37	58	64 %
DIABETE	18	48	37 %

Les anémies normochromes sidéroblastiques sont de même fréquence dans les deux sexes au-dessus de 50 ans, avec cependant une légère prédominance féminine (60 %). La fréquence de l'hémochromatose y semble assez élevée. Sur 14 observations avec hémosidérose hépatique rapportées par DREYFUS (45), il existait 9 fois une fibrose portale et 2 fois une cirrhose mutilante avec nodules de régénération. Nous en avons personnellement observé un cas, chez une femme.

Observation :

Madame G....., née en 1920, sans antécédents familiaux notables.

En Novembre 1962, délire hallucinatoire.

Le 14 Juin 1963, NF. 1 500 000 GR avec valeur globulaire à 1,03 et une leucopénie à 3010. La sidé-
rémie est élevée 297 γ /100 cc et ceci avant toute trans-

fusion ou thérapeutique martiale. Les règles sont abondantes durant 8 à 10 jours; l'examen gynécologique est négatif. La ponction médullaire permet d'éliminer une hémopathie ou une aplasie.

En Octobre 1963, exploration isotopique. Les résultats sont les suivants : le stock ferrique disponible pour l'hématopoïèse est supérieur à la normale. La vitesse de renouvellement plasmétique est considérable (plus de 5 fois la normale), le coefficient d'utilisation globulaire est bas ainsi que la vitesse d'incorporation du fer dans les hématies. L'anémie a donc pour origine une insuffisance hématopoïétique relative. La malade reçoit pyridoxine et transfusions mais l'anémie persiste à 3 500 000.

Le 7 Février 1964, hospitalisation dans le service du Professeur VALLA; GR. 2,8 millions; réactions de Coombs négatives; résistance globulaire et bilirubine sont normales. La moelle est riche. La sidérémie est à 278 γ , la saturation à 0,64.

En Avril 1964, la NF est sensiblement normale (après une quarantaine de transfusions). Pendant un an tout va bien. En Août 1965, nouvel épisode délirant, GR. 1,6 millions, VG. 1,12; GB. 3 350.

En Octobre 1965, admission dans le service du Professeur J. BERNARD. L'examen montre une rate palpable et un foie débordant de deux travers de doigts.

La moelle est riche, contenant de nombreux érythroblastes. La recherche d'un saignement digestif est négative ainsi que le bilan radiologique.

La NF. du 29 Octobre montre la persistance de l'anémie (3,5 millions) et de la leucopénie (2 600) ainsi qu'une très nette anisochromie avec double population d'hématies (hématies normochromes et hématies très hypochromes). Le fer sérique est à 240 γ , la saturation de 80 %. Bilan hépatique et tests d'hémotase sont normaux.

Une ponction biopsie hépatique montre une ébauche de fibrose périportale avec une importante sur-

charge de pigment ferrique dans le conjonctif et les hépatocytes. Ces derniers ne présentent aucune lésion de dégénérescence. Cet aspect est très évocateur d'H. La malade reçoit alors 1 g de Desféral.

En Août 1966, nouvel épisode délirant. Malgré les fortes doses de Pyridoxine (Bécilan 500 mg/jour), les GR. sont à 1,8 million. Le fer sérique à 250 γ . La malade est transfusée.

Perdue de vue pendant un an, on apprend plus tard qu'elle a été hystérectomisée pendant cette période pour fibrome.

Le 10 Novembre 1967, anémie à 1,5 million; sidérémie 297 γ . La clinique se résume à une hépatomégalie, une splénomégalie, une pigmentation cutanée. Le foie (A.P. 4 614), de couleur légèrement foncée, montre des signes de cirrhose. Les espaces de Kiernan sont élargis, riche en néocanalicules biliaires. Ces espaces envoient dans le parenchyme des travées épaisses pénicillées. Les hépatocytes ne montrent pas de signe net de dégénérescence, sauf quelques cellules stéatosiques. La pigmentation ferrique est très importante. Elle se fait dans le protoplasme des cellules, les canalicules biliaires et les fibroblastes. De très nombreux sidéroblastes sont retrouvés dans la moelle.

Les stéroïdes urinaires, les tests hépatiques sont normaux. La sidérurie provoquée par injection de 1 g de Desféral est de 5,29 mg (normale 0,1 à 0,5 mg). Une carence en acide folique est mise en évidence 1,6 mg/ml. A partir de cette date on en donne à la malade.

En Février 1968, une biopsie du grêle pratiquée par le Docteur CATTAN montre un aspect de jéjunite inflammatoire superficielle modérée. Cependant, il faut remarquer l'absence de fer colorable dans les macrophages villositaires alors que cette malade a été maintes fois transfusée.

Jusqu'en Novembre 1969, la malade est régulièrement suivie et transfusée. A cette date on note une augmentation de l'hépatomégalie. La sidérémie est à 190 γ

avec saturation à 74 %. La flèche d'hyperglycémie provoquée est à 1,90 g.

En Mai 1970, fer sérique 350 μ . L'incorporation du fer est très ralentie. Le taux d'absorption digestif est très haut : 78 %.

La malade fait de courts séjours dans le service où elle subit de petites transfusions de globules déplasmatisés dont le rythme s'accélère.

Conclusion : il s'agit d'une femme porteuse d'une anémie normochrome hypersidérémique par insuffisance médullaire avec érythropoïèse inefficace, associée à une leuconeutropénie. L'évolution se fait progressivement vers une hémochromatose favorisée en partie par les transfusions. Il a été mis en évidence une nette augmentation de l'absorption digestive du fer, par marquage isotopique.

DISCUSSION :

L'hémochromatose secondaire aux anémies sidéroblastiques idiopathiques acquises (A.S.I.A.) ou anémies sidéroblastiques normochromes est fréquente. Cependant, il est difficile de juger cliniquement de sa date d'apparition et de faire la part du rôle joué par les transfusions.

En effet, hépatomégalie et pigmentation cutanée sont précoces et retrouvées respectivement dans 60 et 47 % des A.S.I.A. (47). Une splénomégalie modérée existe dans 1/3 des cas. L'hypersidérémie est présente dans la majorité des cas avec une élévation du coefficient de saturation de la sidérophiline, avant toute transfusion. La sidérurie est constamment augmentée sous desferrioxamine. Il appartient donc encore une fois à l'histologiste de faire le diagnostic d'H.S. Ici, l'hépatosidérose primitive apparaissant en l'absence de transfusions, est de type parenchymateux. Après transfusions multiples les dépôts sont diffus. Bien sûr, la présence de cirrhose est nécessaire pour affirmer l'hémochromatose.

Celle-ci est nettement favorisée par les transfusions répétées. Cependant, les déterminations de la quantité de fer contenue dans l'organisme à l'autopsie ont montré qu'elle était bien supérieure à celle apportée par les seules transfusions. D'autre part, les méthodes de comptage global externe après absorption d'une dose traceuse de radio-fer ont montré, mais non toujours, une augmentation de l'absorption intestinale du fer. Elle est sans doute en rapport avec l'anémie et l'activité érythropoïétique inefficace, principaux stimulants endogènes de l'absorption martiale.

Enfin, le passage de l'hémossidérose à l'hémochromatose pose les mêmes problèmes que pour les anémies par aplasie médullaire pure. Il faut noter ici l'existence fréquente d'une carence en acide folique, comme chez notre malade.

c) H. et anémies hémolytiques :

Seule la thalassémie majeure peut s'accompagner d'hémochromatose vraie (45). Il existe une absorption intestinale accrue du fer en plus du rôle joué par les transfusions et la thérapeutique martiale.

La drépanocytose, les anémies hémolytiques acquises et la splénocytose héréditaire ne donnent qu'une hémossidérose.

d) Conclusion :

Le tableau de l'H.S. aux hémopathies est discret et s'accompagne généralement d'une splénomégalie. La latence de l'hémochromatose est grande et la survenue de la surcharge ferrique modifie peu le cours de la maladie. La gravité des H. hématologiques est essentiellement fonction du trouble médullaire responsable.

Le rôle d'un apport exogène de fer par transfusions ou traitement martial oral ainsi qu'une absorption accrue du fer au niveau de l'intestin semblent les principaux responsables de l'hémossidérose. Cependant, on ne peut

incriminer les seuls dépôts ferriques dans la production de l'hémochromatose proprement dite.

Enfin, le traitement est conditionné par celui de l'anémie. En cas de rétrocession de celle-ci, on peut arrêter les transfusions, voire même envisager des saignées. Si elle est réfractaire aux thérapeutiques (comme celle de Madame G.....), le Desféral, à raison de 1 g/jour en intramusculaire reste la seule ressource. Cependant sa capacité sidéro-excrétrice est souvent insuffisante.

III - LES HEMOCHROMATOSES CARENTIELLES :

L'hémochromatose nutritionnelle est d'une égale fréquence dans les deux sexes. La symptomatologie est discrète et ne comporte pas de diabète. Histologiquement, tous les termes de passages existent entre stéatose pure, stéatose avec sidérose, hépato-sidérose et hémochromatose. Habituellement le fer est en excès dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer, mais est absent des autres parenchymes. La cirrhose se développe seulement dans quelques cas et est alors souvent associée à des dépôts extrahépatiques.

Mais tous les essais de sidérose expérimentale par carence ont montré qu'il était nécessaire de "compléter" la disprotéïnémie par une surcharge orale en fer, ce qui était bien le cas chez les Bantous étudiés par GILMANN et qui mangeaient dans des gamelles de fer.

CONCLUSION GENERALE

Au cours de cet exposé, nous avons présenté six observations d'hémochromatose chez des femmes : quatre sont idiopathiques, les autres sont secondaires. Parallèlement, nous avons fait une étude des cas publiés dans la littérature, afin de dégager les caractéristiques et les problèmes que pose la maladie dans le sexe féminin.

Peu fréquente, mais non exceptionnelle, son incidence privilégiée pour le sexe masculin semble quelque peu régresser depuis la découverte des cas féminins plus nombreux. Actuellement, la femme semble atteinte dans 20 % des cas.

La forme idiopathique revêt des tableaux différents selon l'âge auquel elle se révèle. Chez la femme ménopausée, âgée en moyenne de 60 ans, la symptomatologie est plus ou moins complète, l'évolutivité est faible. Chez la femme jeune, s'opposent deux formes : la première apparaît chez des femmes aménorrhéiques; diabète ou insuffisance cardiaque sont toujours sévères; en l'absence de traitement l'évolution n'excède pas deux années. La seconde forme touche des femmes normalement réglées; les signes sont discrets, l'évolutivité faible.

La maladie est héréditaire. Le mode de transmission le plus volontiers reconnu actuellement est le mode dominant, mais il ne peut encore être pleinement affirmé. De même les connaissances actuelles n'ont pu déterminer les causes précises de l'hyperabsorption du fer alimentaire constatée par étude isotopique. D'après les travaux de CATTAN, on peut penser que le barrage macrophagique au niveau des villosités intestinales est déficient ce qui rendrait compte de cette hyperabsorption. Enfin la faible incidence féminine de la maladie ne semble pas en rapport avec les pertes

menstruelles. L'hypothèse d'une augmentation très importante de l'absorption digestive du fer est à envisager dans les cas où l'H. est découverte chez une femme réglée. Cependant, aucune explication n'a été donnée jusqu'à maintenant. D'autre part, il aurait sans doute été intéressant de suivre les malades encore réglées plusieurs années après le diagnostic, afin de voir si elles n'auraient pas présenté de signes d'atteinte gonadique.

Dans le cadre des hémochromatoses secondaires, les formes féminines sont relativement plus fréquentes. Il est parfois très difficile de trancher entre hémochromatose éthylique et H.I. "arrosée"; même les critères anatomiques ne le permettent pas toujours. De même, si l'on reconnaît par la clinique et les biopsies l'existence de véritables hémochromatoses transfusionnelles ou secondaires à des anémies sidéroblastiques, on ignore les facteurs intervenant dans le passage hémossidérose=hémochromatose. Enfin, les hémochromatoses carentielles n'ont jamais été observées dans nos contrées; elles nécessitent pour apparaître un apport ferrique associé. C'est parmi les H.S. que le Desféral trouve parfois ses indications.

— 48 —

BIBLIOGRAPHIE

- XXXIV^e Congrès de Médecine de Lyon 1963.
Les Hémochromatoses,
I Vol. MASSON Paris.
- PASSA P.
Les Hémochromatoses,
Vie Méd. 1969 * 6 162-179.
- DARNIS F.
Les Hémochromatoses,
Nouv. Pres. Med. 1972 * I 159-162.
- BRICAIRE H., GUILLON J., LEPRAT J., MODIGLIANI-KOURILSKY E.
Le syndrome endocrinien des hémochromatoses idiopathiques.
Soc. Med. Hop. Paris 1966 * TI7 909-928.
- BRICAIRE J., LUTTON J.P., MODIGLIANI E., VALCKE J.C.
Syndromes endocriniens des hémochromatoses.
Ann. Med. Int. 1971 * T2 1225-1234.
- STOCKS and all.
Pituitary fonction in hemochromatosis.
Am. J. of Med. 1968 * 45 839-845.
- GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., SCHAISON G., DRAY F.
Le testicule dans l'hémochromatose idiopathique.
Actual. Endocr. 1967 * 8 241.
- GAY J., TCHOBRUTSKY G., ROSSELIN G., ASSAN R., DOLAIS J.
FREYCHET P., DEROT M.
Etude de 8 cas d'hémochromatose primitive comportant en particulier le dosage radio-immunologique plasmatique des hormones stomatotrope, folliculo-stimulante et du glucagon.
Path. Biol. 1968 * T6 53-60.

- GOGLIN G.
L'atteinte cardio-vasculaire au cours de l'hémochromatose primitive.
Soc. Med. Hop. PARIS 1966 TI7 897-908.
- IO - DORFMANN H., SOLNICA J., DE SEZE S.
Les arthropathies des hémochromatoses.
Sem. Hop. PARIS 1966 42 2471-2482.
- II - WILLIAMS R., PITCHER C.S., PARSONSON A. and WILLIAMS H.S.
Iron absorption in the relatives of patients wither idiopathic hemochromatosis.
Lancet 1965 I 1243-1246.
- I2 - SMITH R.W., JOSELY B.E., WILLIAMS R.
Iron absorption in idiopathic hemochromatosis and its measurement using a whole-body counter.
Brit. J. Haemat. 1964 7 519-531.
- I3 - CATTAN D., DEBRAY C.M., JORI J.P., MARCHE Cl.
Le macrophage péricapillaire du chorion villositaire duodénal, plaque tournante du métabolisme martiale. Une théorie de la régulation de l'absorption martiale.
Soc. Franç. d'Hém. Séance du 20.12.1965 N.R.F. Hémat. 1966 6 431-434.
- I4 - CATTAN D., DEBRAY C.M., JORI J.P., MARCHE Cl.
Le stock martiale des villosités duodéno-jéjunales. L'absorption martiale vue par l'histologie.
Soc. Franç. d'Hém. Séance du 21 Novembre 1966 N.R.F. Hémat. 1966 6 257-260.
- I5 - DEBRAY C.M., CATTAN D., MARCHE Cl., JORI J.P.
Répartition du fer dans la muqueuse duodéno-jéjunale chez l'homme normal et au cours de circonstances pathologiques diverses. Etude histochimique.
Soc. Franç. d'Hém. Séance du 20.12.1965 N.R.F. Hémat. 1966 6 435-440.

- I6 - DARNIS F.
L'hémochromatose idiopathique familiale.
Rev. Prat. 1958 * 8 2985-3005.
- I7 - ROMANI J.D., DARNIS F., KLOTZ H.P.
Hémochromatose et angiopathie diabétique. Etude des capillaires de la peau au cours des hémochromatoses idiopathiques.
Ann. Méd. Int. 1971 * T22 1243-1248.
- I8 - BOUREL M., SIMON M., PAWLOTSKY Y., LENOIR P.
Problèmes de l'hérédité dans l'hémochromatose idiopathique.
Ouest Méd. 1967 * 9 621-628.
- I9 - DARNIS F., MOSSE A., BREAUDE C., DELORME M.L.
Les hémochromatoses : aspects actuels du traitement.
Ann. Med. Int. 1971 * T22 1193-1210.
- 20 - MIROUZE J., SCHMOUKER Y.
Physiologie actuelle du diabète sucré au cours de l'hémochromatose idiopathique.
Press. Méd. 1967 * 75 2245-2250.
- 21 - RAYMOND J.P., DARNIS F., KLOTZ H.P.
L'hémochromatose féminine.
Ann. Med. Int. 1971 * T22 1249-1254.
- 22 - DILLINGHAM C.H.
Familiar occurrence of hemochromatosis. Report of 4 cases in siblings.
New Eng. J. of Med. 1960 * 262 1128-1130.
- 23 - OUMANSKY V., LONGUET A.
Le syndrome endocrino-cardiaque.
Press. Méd. 1938 * 46 388-391.
- 24 - LYON R.M.
Hemochromatosis : a report on 3 cases.
Brit. Med. J. 1936 * I 1297-1299.

- 25 - HERBEUVAL R., STREIFF F., QUERCI O., HOUPLON M.
L'hémochromatose féminine idiopathique (I cas).
Rev. Franç. Endoc. Clin. 1965 · 6 299-304.
- 26 - COHEN J., BOTHWELL TH.
Hemochromatosis in a young female.
South Afric. Med. J. 1958 · 32 629-631.
- 27 - BOTHWELL TH., VAN LINGEN B., ALPERT T., DU PREEZ M.L.
The cardiac complications of hemochromatosis. Report of a
case including radio-iron studies and a note on etiology.
Amer. Heart J. 1952 · 43 333-340.
- 28 - ROTH P., GORDON J.
Idiopathic hemochromatosis in a 39 years old woman.
Arch. Med. Int. 1959 · 104 311-312.
- 29 - CHARLTON R.W., and all.
Idiopathic hemochromatosis in young subjects.
Arch. Path. 1967 · 83 132-140.
- 30 - FELTS J.H., and all.
Hemochromatosis in two young sisters.
Ann. of Internal Med. 1967 · 1 117-120.
- 31 - FRYD CH. and KNOBEL B.
Primary hemochromatosis in a premenopausal woman.
Israel J. Med. Sci. 1970 · 6 44-48.
- 32 - LUOMANMAKI, and HELIN M.
Primary premenopausal hemochromatosis in two sisters.
Acta Med. Scan. 1964 · 175 79-83.
- 33 - WASI P., and BLOCK M.
Idiopathic hemochromatosis in menstruating woman.
Arch. Int. Med. 1962 · 109 585-588.
- 34 - LLOYD H.M., POWELL L.W.
Idiopathic hemochromatosis in menstruating women.
Lancet 1964 555-557.

- 35 - KENT G. and POPPER H.
Liver biopsie in diagnosis of hemochromatosis.
Amer. J. Med. 1968 - 44 837-841.
- 36 - TAKAC V.A. u a.
Idiopathische hämachromatose.
Zschr. Inn. Med. 1965 - 15 484-487.
- 37 - MILLIKEN J.A., and all.
Hemochromatosis in a menstruating woman.
Canad. Med. Ass. J. 1963 - 188 1025-1030.
- 38 - BALCERZACK S.P., and all.
Idiopathic hemachromatosis. A study of three families.
Amer. J. Med. 1966 - 40 857-873.
- 39 - MELVING J., KING M.D.
Idiopathic hemochromatosis : report of a case in a menstruating woman.
Arch. of int. Med. 1962 - 109 579-584.
- 40 - NUSSBAUMER T., PLATTNER H.C., RYWLIN A.
Hemochromatose juvénile chez trois soeurs et un frère avec consanguinité des parents.
J. Génét. Hum. 1952 - 1 139-168.
- 41 - PARAF A., COSTE TH., RAUTUREAU J.
Les hémochromatoses secondaires aux hépatopathies.
Ann. Med. **Int.** 1971 - 122 1217-1224.
- 42 - PEQUINOT J., ETIENNE J.P., DELAVIERRE PH., BOIFFIN A.
A propos de l'hémochromatose alcoolique.
Sem. Hop. Paris 1968 - 10 621-629.
- 43 - VALLA A., HIVET M.
Hémochromatose après anastomose porto-cave pour cirrhose.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie 1964 - 39 119-128.

- 44 - GARDIOL D., CORBAT F., MAGNENAT P.
Un cas d'hémochromatose secondaire après anastomose porto-cave.
Schweiz. Med. Wschr. 1967 '97 1494-1498.
- 45 - DREYFUS B., ROCHANT H., SULTAN C., CATZ C.
Hémochromatose et hémopathies.
Soc. Med. Hôp. Paris 1966 '117 929-943.
- 46 - SINNIH B.
Transfusional siderosis and liver cirrhosis.
J. Clin. Path. 1969 '22 567-572.
- 47 - WAUTIER J.L.
Les anémies sidéroblastiques.
Thèse Caen - Novembre 1971.
- 48 - TACHET.
Données nouvelles sur les hémochromatoses.
Conc. Med. 1963 '85 2019-2030.
- 49 - WARTER J., WEILL J.P.
Diagnostic biologique des hémochromatoses.
Rev. Prat. 1958 '8 3009-3016.
- 50 - MIROUZE J.
Diagnostic anatomique des hémochromatoses.
Rev. Prat. 1968 '8 3019-3033.

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :
Le Président de l'Université de CAEN

